

Doctor

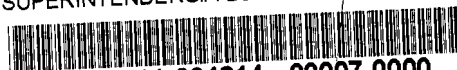
José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-064214- -00007-0000

Fecha: 2013-09-03 16:14:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Referencia: Expediente No. 11.064.214

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Moléculas bioespecíficas de unión a EGFR/IGFIR"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA
DEL 30 DE ABRIL DE 2013, OFICIO NO. 7424 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Reivindicaciones

Su Despacho ha planteado las siguientes observaciones:

1.1.1. El objeto de las reivindicaciones 34 y 41 no es patentable de acuerdo con el Art. 20 de la Decisión 486.

...

1.1.2. Las reivindicaciones 2, 13, 18, 23, 28 y 35 no son claras porque contienen un número muy amplio de posibles estructuras para el dímero reclamado, según dichas reivindicaciones X puede ser cualquier aminoácido y puede encontrarse repetido 0 a 5 veces en dicha posición, lo mismo ocurre en las reivindicaciones 6, 15, 20, 25, 27, 30 y 32 que hacen referencia a porcentajes de homología en las secuencias que conforman el dímero. Se sugiere al solicitante restringir el alcance de dichas reivindicaciones a una generalización razonable basada en las moléculas divulgadas en la descripción que presentan la actividad deseada, indicando las sustituciones específicas que pueden realizarse sin la pérdida de la actividad en la molécula obtenida.

1.1.3. Las reivindicaciones 5, 16, 21, 26 y 31 no son claras ya que se refieren a la unión de los dos dominios del dímero como una unión covalente dada por un adaptador polipéptico o un resto de polietilenglicol, pero no define la estructura (SEQ ID NO) de dicho adaptador.

1.2 Unidad de Invención

En relación con la unidad de invención su Despacho planteó que existían 6 diferentes grupos inventivos en la presente solicitud de patente y sugiere restringir la materia a un solo concepto común inventivo.

1.3 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que una persona del nivel técnico medio, versada en la materia, ensayaría las soluciones que se proponen en los documentos WO2008066752 (D1) y "The Journal of Biological Chemistry. Vol. 279, No. 4, pp. 2856-2865" (D2) y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 33 y 35 a 40 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en dichos documentos D1 y D2.

El Examinador establece:

"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en que los dominios péptidos que se unen a IGF-IR y EGFR presentan

sustituciones en posiciones específicas, dichas modificaciones están contempladas en la generalidad del documento D1 pero no son citadas específicamente en el mismo.

El efecto que logra el incluir dichas modificaciones es mejorar la capacidad de unión del péptido a los receptores de interés.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo encontrar dímeros con capacidad de unión a IGF-IR y EGFR con secuencias de 10Fn3 modificadas en ciertas posiciones específicas de los loop que proporcionan la actividad al dímero?"

Sin embargo, la utilización de modificaciones específicas y las técnicas para encontrar las modificaciones más exitosas en el dominio 10Fn3 habían sido divulgadas previamente en el ejemplo 1 del documento D1 (Pág. 78), así como en el documento D2 (Pág. 2858 columna izquierda Párr. segundo) que también divulga el efecto mejorado al encontrar sustituciones de aminoácidos que mejoran la actividad del dímero (Pág. 2858 Fig. 2).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los métodos de selección de modificaciones específicas en el dominio 10Fn3 divulgados tanto en el documento D1 como en el D2 para encontrar dímeros con actividad mejorada, es decir para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 no mencionan alguna característica que haga nueva la molécula de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo. De la misma los grupos inventivos 2 a 5 tampoco presentan nivel inventivo, puesto que los documentos D1 y D2 divulgan los métodos para identificar las sustituciones más eficientes para mejorar la actividad de dímeros formados con dominios 10Fn3."

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones

En relación con las observaciones planteadas a las reivindicaciones, el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han eliminado las reivindicaciones 4, 13-32 y 34-41 y se modificó la reivindicación 6 en cuanto a su referencia a una identidad porcentual.

En relación con las reivindicaciones 34 y 41 dichas reivindicaciones se han eliminado.

En relación con las reivindicaciones 2, 13, 18, 23, 28 y 35 por favor note que las alteraciones a las secuencias de aminoácidos de los bucles BC, DE y FG están limitadas a los extremos de cada bucle. Específicamente, el ¹⁰Fn3 de unión a IGF-IR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácido X_aSARLKVAX_b (SEQ ID NO: 46), el bucle DE que tiene la secuencia de aminoácido X_cKNVYX_d (SEQ ID NO: 48), y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácido X_eRFRDYQX_f (SEQ ID NO: 50); el ¹⁰Fn3 de unión a IGF-IR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácido X_gWAPVDRYQX_h (SEQ ID NO: 137), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácido X_iRDVYX_j (SEQ ID NO: 138), y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácido X_kDYKPHADGPHTYHESX_l (SEQ ID NO: 139).

Como se describió en las páginas 15 - 17 y en los ejemplos 23 y 32 de la solicitud, los bucles BC, DE y FG pueden mostrar variabilidad en la longitud y la secuencia en cada extremo del bucle en materia similar a la variación observada para los CDR de los anticuerpos. Con este conocimiento, una persona medianamente versada podría fácilmente modificar cada extremo de los bucles BC, DE y FG para generar dímeros similares a anticuerpos que retienen la unión a IGFR y EGFR. No obstante lo anterior y solo con el ánimo de hacer expedito el trámite y otorgamiento de la presente solicitud la reivindicación 2 se ha limitado con el alcance de la reivindicación 3, de acuerdo con la sugerencia hecha por el señor examinador en la entrevista.

Las reivindicaciones 6, 15, 20, 25, 27, 30 y 32 se rechazaron por contener lenguaje de identidad porcentual. Como primera medida las reivindicaciones 15, 20, 25, 27, 30 y 32 se han cancelado atendiendo las observaciones de unidad de invención. En cuanto a la reivindicación 6 el lenguaje de identidad porcentual se ha cancelado.

En referencia a la observación hecha a las reivindicaciones 5, 16, 21, 26 y 31, por favor note que las reivindicaciones 16, 21, 26 y 31 se han cancelado. Con relación a la observación 5 por favor note que una persona medianamente versada en la materia reconocería que cualquier adaptador polipeptídico que liga dos proteínas se puede utilizar en el contexto de la presente invención. Para este fin, la descripción establece que *"Los adaptadores polipeptídicos ejemplares incluyen polipéptidos que tienen 1-20, 1-15, 1-10, 1-8, 1-5, 1-4, 1-3, ó 1-2 aminoácidos."* (Página 97, renglón 14 a 17). El requerirle al solicitante limitar los adaptadores polipeptídicos a las secuencias específicas privaría de manera injusta al

solicitante del alcance completo que posee esta invención. A pesar de esto y solo con el ánimo de agilizar el otorgamiento de la presente invención, el solicitante a limitado los adaptadores de acuerdo con las SEC ID N°:11-19, 51, 93-95 y 218. El soporte para estos adaptadores se encuentra en la descripción en la página 97, renglones 17 a 21.

Finalmente note por favor que adicionalmente el alcance de la reivindicación 8 se ha limitado con el alcance de la reivindicación 9, de acuerdo con la sugerencia hecha en la entrevista con el señor examinador.

2.2 Unidad de invención

En relación con la unidad de invención por favor note que la presente invención esta dirigida a lo que su Despacho denominó como grupo I. Por favor, también note que la reivindicación 33 no se debe considerar como incluida en el grupo V por cuanto esta dirigida a una composición farmacéutica.

2.3 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 o D2.

Su Despacho se refiere al ejemplo 1 de D1 en el sentido de que enseña un dímero de proteína similar a anticuerpo que tiene dos dominios, donde el primer dominio se une a IGF-IR y el segundo dominio se une a EGFR. Notamos que el ejemplo 1 no describe un segundo dominio que se una a EGFR tal como parece indicarlo su Despacho. En su lugar, el ejemplo 1 describe una generación de una biblioteca para seleccionar compuestos que se unan específicamente al IGF-IR pero no hace referencia en ningún sentido al EGFR como tal. De hecho, D1 no describe Adnectinas específicas que se unan a EGFR, o presenta datos que

correspondan a éstas, sino que se refieren de manera general al EGFR como un antígeno blanco potencial.

Con relación a D2, Su Despacho asevera que la referencia describe modificaciones y técnicas específicas para hallar las modificaciones más exitosas en el dominio ¹⁰Fn3, y que hay un efecto mejorado cuando se realizan sustituciones de aminoácidos que mejoran la actividad del dímero. En primer lugar, D2 se relaciona con anticuerpos biespecíficos que apuntan a IGFR y EGFR, y no describen dímeros de proteína similares a anticuerpo que comprendan los dominios ¹⁰Fn3, tal como se reivindica. Más aún, los datos en D2 demuestran solo la inhibición de la proliferación de las líneas celulares manejadas por IGFR y EGFR, así como también la señalización corriente abajo in vitro. Para ese asunto, ni D1 ni D2 describen la eficacia in vivo de los dímeros de proteína similares a anticuerpo reivindicados contra crecimiento tumoral.

En contraste, los dímeros de proteína similares a anticuerpo reivindicados que contienen las secuencias núcleo de los bucles BC, DE y FG de I1 y E5 exhiben tanto eficacia *in vitro* como *in vivo*. Tal como se describió en el ejemplo 17 de la solicitud, las moléculas biespecíficas que contienen I1 y E5 inhiben la formación de colonias de células tumorales con un IC₅₀ de 1 nM. Además, estas moléculas no inhiben la actividad IGFR y EGFR, sino de hecho degradan tanto IGFR como EGFR (ver ejemplo 22 y tabla 43).

Además, *in vivo*, las moléculas biespecíficas reivindicadas demuestran no solo la capacidad de inhibir el crecimiento tumoral, sino también originan regresión tumoral (Ver, ejemplo 29, tabla 21), una característica no contemplada en D1 o D2. Adicionalmente, estos dímeros demuestran un efecto sinérgico *in vivo* en al menos un modelo de tumor (ver ejemplo 29).

De acuerdo con lo anterior, es claro que las moléculas biespecíficas actualmente reivindicadas demuestran una ventaja técnica sorprendente sobre las Adnectinas IGF-IR en D1 y los anticuerpos EGFR-IGFR descritos en D2 y, por lo tanto, son inventivas sobre los documentos de la técnica anterior citados.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

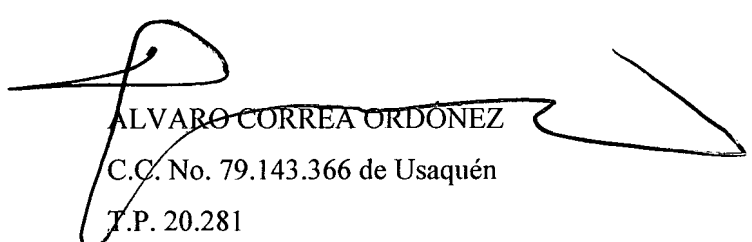
A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que las siguientes patentes han sido otorgadas para invenciones equivalentes a la presente solicitud colombiana:

País	Solicitud #	Fecha de presentación	Patente #	fecha de otorgamiento
Estados Unidos	12/625217	24-Nov-2009	8343501 B2	01-Ene-2013
Nueva Zelanda	592782	10-May-2011	592782	04-Ene-2013
Sur África	2011/03766	23-May-2011	2011/03766	31-Oct-2012

Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia del nivel inventivo, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,


ALVARO CORREA ORDÓNEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado

REIVINDICACIONES

1. Un dímero de proteína similar a anticuerpo caracterizado porque comprende a) un décimo dominio de fibronectina de tipo III ($^{10}\text{Fn3}$) que se une a IGF-IR con una K_D menor de 500 nM unido covalentemente o no covalentemente con b) un $^{10}\text{Fn3}$ que se une a EGFR con una K_D menor de 500 nM;

en el que el $^{10}\text{Fn3}$ de unión a IGF-IR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 21-30 de la SEC ID N°: 3, un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 51-56 de la SEC ID N°: 3 y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 76-83 de la SEC ID N°: 3 y

en el que el $^{10}\text{Fn3}$ de unión a EGFR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 21-30 de la SEC ID N°: 112, un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 51-56 de la SEC ID N°: 112 y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 76-92 de la SEC ID N°: 112.

2. Un dímero de proteína similar a anticuerpo caracterizado porque comprende un décimo dominio de fibronectina de tipo III ($^{10}\text{Fn3}$) que se une a IGF-IR con una K_D menor de 500 nM unido covalentemente o no covalentemente con un $^{10}\text{Fn3}$ que se une

a EGFR con una K_D menor de 500 nM;

en el que el $^{10}\text{Fn3}$ de unión a IGFIR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos SWSARLKVAR (SEC ID N°: 45), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos PKNVYT (SEC ID N°: 47), y bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos TRFRDYQP (SEC ID N°: 49); y un $^{10}\text{Fn3}$ de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos SWWAPVDRYQ (SEC ID N°: 115), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos PRDVYT (SEC ID N°: 116) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos TDYKPHADGPHTYHESP (SEC ID N°: 117).

3. El dímero de proteína similar a anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque el $^{10}\text{Fn3}$ de unión a IGF-IR está unido covalentemente a $^{10}\text{Fn3}$ de unión a EGFR por un adaptador polipeptídico o un resto de polietilenglicol.

4. El dímero de proteína similar a anticuerpo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a una cualquiera de las SEC ID N°: 126-132.

5. Una proteína similar a anticuerpo caracterizada porque comprende un décimo dominio de fibronectina de tipo III ($^{10}\text{Fn3}$) que se une a EGFR con una K_D , menor de 500 nM, en el que

11

el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 21-30 de la SEC ID N°: 112, un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 51-56 de la SEC ID N°: 112 y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 76-92 de la SEC ID N°: 112.

6. Una proteína similar a anticuerpo caracterizada porque comprende un décimo dominio de fibronectina de tipo III (¹⁰F_n3) que se une a EGFR con una K_D, menor de 500 nM, en el que el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos SWWAPVD_{RY}Q (SEC ID N°: 115), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos PRDVYT (SEC ID N°: 116) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos TDYKPHADGPHTYHESP (SEC ID N°: 117).

7. La proteína similar a anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-6, caracterizada porque comprende además un segundo décimo dominio de fibronectina de tipo III (¹⁰F_n3).

8. La proteína similar a anticuerpo de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el segundo ¹⁰F_n3 se une a IGF-IR.

12

9. La proteína similar a anticuerpo de conformidad con las reivindicaciones 7 u 8, caracterizada porque el segundo ¹⁰F_n3 está unido covalentemente al ¹⁰F_n3 de unión a EGFR por un adaptador polipeptídico o un resto de polietilenglicol.

10. Una composición farmacéuticamente aceptable caracterizada porque comprende el dímero de proteína similar a anticuerpo o proteína similar a anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la composición está esencialmente libre de pirógenos.

/BOGDMS-#1604701-V1-P2011_000018-NUEVO_CAP__REIVINDICATORIO.DOCX